Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

und dem Institut für Strahlenbiologie und Medizinische Isotopenanwendung in Marburg
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. et Dr. med. E. H. Graul

Untersuchung der Wasserräume - Gesamtkörperwasser und Extrazellularraum - und Histologie bei 10 % Verbrennung an Hunden

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Peter Regenfuß

aus Nürnberg

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

und dem Institut für Strahlenbiologie und Medizinische
Isotopenanwendung in Marburg
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. et Dr. med. E. H. Graul

Untersuchung der Wasserräume - Gesamtkörperwasser und Extrazellularraum - und Histologie bei 10 % Verbrennung an Hunden

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Peter Regenfuß

aus Nürnberg

Marburg 1968

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg a.d.Lahn am 25.6.1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. R. Siegert

Referent: Priv.Doz. Dr. I. Staib

Correferent: Prof. Dr. Dr. E.H. Graul

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Verzeichnis der Tabellen und Abkürzungen		II
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Problemstellung	2
2.	UNTERSUCHUNG DER WASSERRÄUME- GESAMT-KÖRPERWASSER UND EXTRAZELLULARRAUM - BEI 10 % VERBRENNUNG AN HUNDEN.	
2.1	Methodik	3
2.11	Tiermaterial	3
2.12	Versuchsanordnung	3
2.121	Vorbereitung der Tiere	5
2.122	Verbrennung	5
2.123	Blutentnahmen	6
2.124	Substitution	7
2.125	Versuchsdauer	7
2.2	Bestimmung der Körperwasserräume GKW und EZR. Methodik	7
2.21	Bestimmung des Gesamtkörperwassers	8
2.22	Bestimmung des Extrazellularraumes	12
2.23	Auswertung	15
2.231	Auswertung Gesamtkörperwasser	15
2.232	Auswertung Extrazellularraum	18
2.233	Statistische Auswertung	18
3.	ERGEBNISSE	18
3.1	Ergebnisse des GKW und EZR	18
3.2	Pathologisch-anatomische Ergebnisse	20
3.21	Makroskopische Befunde	20
3.22	Histologische Befunde	20
4.	DISKUSSION	25
4.1	Diskussion der GKW- und EZR-Bestimmung	25
4.2	Diskussion der Histologie	30

		Seite
5.	ZUSAMMENFASSUNG	40
5.1	Zusammenfassung der Körperwasser-raumbestimmung	40
5.2	Zusammenfassung der histologischen Untersuchung	41

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen:

Tabelle	I	4
"	II	19
"	III	24
"	IV	29
"	V	38
"	VI	39
Abbildung	I	11
"	II	14
"	III	16
"	IV	37

Abkürzungen:

EZR	=	Extrazellularraum
GKW	=	Gesamtkörperwasser
mCi	=	Milli-Curie
µCi	=	Mikro-Curie
THO	=	Tritium markiertes Wasser
pCO_2	=	CO_2 Partialdruck
AR_S	=	Alkalireserve

1. EINLEITUNG

Verbrennungen stellen den Arzt vor besondere therapeutische und pflegerische Probleme.

In den letzten 20 - 30 Jahren konnte die Todesrate bei ausgedehnten Verbrennungen durch gezielte Schock- und Antibiotikabehandlung wesentlich gesenkt werden. Da Erwachsene erst bei Verbrennungen von über 20 % der Körperoberfläche gefährdet sind, sind heute experimentell die physiologischen Größen des Wasserhaushaltes gut untersucht.

Es fehlen jedoch solche Untersuchungen bei Verbrennungen von geringerem Ausmaße. Da vereinzelt Todesfälle bei Verbrennungen von unter 20 % der Körperoberfläche besonders bei Kindern beobachtet wurden, stellten wir uns die Aufgabe, im Tierexperiment unter konstanten Bedingungen - 10 % Verbrennung der Körperoberfläche II.-III. grades - Änderungen des Wasserhaushaltes und eventueller morphologischer Korrelate zu untersuchen.

1.1 Problemstellung

Treten bei Verbrennungen II.-III. Grades von nur 10 % der Körperoberfläche Änderungen im Wasserhaushalt des Körpers auf? Sind bereits Schäden reversibler oder sogar irreversibler Art an den inneren Organen zu erwarten? Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Therapie?

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, Änderungen der Wasserräume und der morphologischen Struktur der inneren Organe sowie der Haut bei Verbrennungen II.-III. Grades von 10 % der Körperoberfläche zu untersuchen. Dazu wurden Bestimmungen des Gesamtkörperwassers und des Extrazellularraumes unter Verwendung der Verteilungssubstanzen Tritiumwasser und Natriumthiosulfat-S-35 durchgeführt.

Diese Messungen sollten gleichzeitig die Brauchbarkeit der Methode im Vergleich zu verschiedenen anderen Methoden der Körperwasserbestimmung prüfen.

Da diese Untersuchungen nur in Allgemeinnarkose möglich waren, prüften wir in einer Narkosekontrollgruppe den Einfluß der Narkose auf die Körperwasserräume.

Die Tiere wurden nach Versuchsende seziert, die exzidierten Gewebeproben histologisch untersucht.

Der Arbeit liegen also zwei Untersuchungsmethoden zu Grunde: 1) Bestimmung der Körperwasserräume - Gesamtkörperwasser und Extrazellularraum - mit den Verteilungssubstanzen Tritiumwasser und Natriumthiosulfat-S-35 bei Verbrennungen II.-III. Grades von 10 % der Körperoberfläche an Hunden

2) Histologische Untersuchungen bei Verbrennungen II.-III. Grades von 10 % der Körperoberfläche an Hunden.

2. UNTERSUCHUNGEN DER WASSERRÄUME - GESAMTKÖRPERWASSER UND EXTRAZELLULARRAUM - BEI 10 % VERBRENNUNG AN HUNDEN.

2.1 Methodik.

2.11 Tiermaterial:

Als Versuchstiere wählten wir 23 8-25 kg schwere, männliche und weibliche Bastardhunde, welche gewichtsmäßig annähernd 1-10-jährigen Kindern entsprechen, jedoch ausgewachsen sind.

2.12 Versuchsanordnung: Drei Versuchsgruppen:

I.) Kontrollgruppe: nur Narkose. Bestimmung der Körperwasserräume GKW und EZR und der Blutgase (pCO_2, AR_s, pH). (8 Hunde).

II.) Verbrennung. Bestimmung der Körperwasserräume GKW und EZR und der Blutgase. Sektion nach Versuchsende, histologische Untersuchung. (7 Hunde).

III.) Verbrennung mit intravenöser Flüssigkeitssubstitution nach Formel von Evans. Bestimmung der Körperwasserräume GKW und EZR und der Blutgase. Sektion nach Versuchsende, histologische Untersuchung. (8 Hunde).

Bei allen 3 Versuchsgruppen wurden gleichzeitig die Elektrolyte durch K.H. ZIESCHE (Diss. Marburg, in Vorbereitung) bestimmt.

Exp. abgeschlossen März 1963.

Tabelle I

Versuchsgruppe	Messungen	Abnahmezeiten
I. Narkose-kontrollgruppe 8 Hunde		O-Wert vor Narkose
	GKW-THO	6^h-, 8^h-Wert
	EZR - S-35 Natriumthiosulfat	5'-,10'-,20'-,30'-Wert
	pCO_2, AR_s, pH	2^h-,6^h-,12^h-,24^h-, 48^h-Wert
II. 10 % Verbrennung Körperoberfläche 7 Hunde		O-Wert vor Narkose und Verbrennung
	GKW - THO	6^h-, 8^h-Wert
	EZR - S-35 Natriumthiosulfat	5'-,10'-,20'-,30'-Wert
	pCO_2, AR_s, pH	2^h-,6^h-,12^h-,24^h-, 48^h-,72^h-Wert
	Sektion Makroskop. u. Histol. Auswertung	
III. 10 % Verbrennung Körperoberfläche mit Substitution 8 Hunde		O-Wert vor Narkose und Verbrennung
	GKW - THO	6^h-,8^h-Wert
	EZR - S-35 Natriumthiosulfat	5'-,10'-,20'-,30'-Wert
	pCO_2, AR_s, pH	2^h-,6^h-,12^h-,24^h-, 48^h-,72^h-Wert
	Sektion Makroskop. u. Histol. Auswertung	

2.121 Vorbereitung der Tiere:

Die Hunde wurden vor Versuchsbeginn gewogen und ihre Länge Schwanzwurzel - Schnauzenspitze gemessen. Den Verbrennungstieren der Gruppe II und III wurden Flanken und Bauch rasiert. Anschnallen der Hunde in Seitenlage auf einem Operationstisch. Narkose durch intravenöse Injektion von 25 mg Nembutal pro kg Körpergewicht. Einlegen je eines Kunststoffkatheters in die Arteria und Vena femoralis zur Erleichterung der Blutentnahmen. Messung der Urinausscheidung während der Versuchsdauer durch Einbringen eines Dauerkatheters (Ureterkatheter von 10-Charr.).

2.122 Verbrennung:

Anschließend Verbrennung von 10 % der Körperoberfläche mittels eines auf 80 - 100 Grad Celsius gehaltenen Wassergefäßes (1500 ml) über 30 Sekunden bei konstantem Eigendruck durch Kontakt auf die rasierte Bauch- und Flankenhaut. Das Gefäß war so konstruiert, daß die Kontaktfläche 25 cm^2 betrug. Die konstante Hitze wurde durch einen Tauchsieder erzeugt.

Vor Versuchsbeginn wurde die Körperoberfläche der Tiere nach der Formel von COWGILL und DRABKIN (14) errechnet.

$$\text{Körperoberfläche in } cm^2 = K_1 \times \text{Gewicht}^{0,7} \times \frac{K_2}{\sqrt[3]{\frac{\text{Gewicht}}{\text{Länge}}}}$$

K_1 = Konstante, beim Hund 6,67
Gewicht = Körpergewicht in Gramm
K_2 = 2. Konstante, die aus dem Verhältnis $\sqrt[3]{\frac{\text{Gewicht}}{\text{Länge}}}$ dickster Tiere mit geringer Oberfläche errechnet wurde. Sie beträgt beim Hund 0,34.

Länge = Körperlänge gemessen Schwanzwurzel - Schnauzenspitze in cm.

$\frac{\sqrt[3]{\text{Gewicht}}}{\text{Länge}}$ = Verhältnis der Kubikwurzel des Körpergewichtes in Gramm zur Körperlänge in cm. Es gibt den Ernährungszustand des betreffenden Tieres an.

Die Errechnung der Hautoberfläche der Tiere nach der Formel von DRABKIN und COWGILL unterscheidet sich von den übrigen Oberflächenformeln dadurch, daß durch einen korrigierenden Faktor der jeweilige Ernährungszustand des Tieres berücksichtigt wird.

Von der Gesamtoberfläche der Tiere wurden 10 % errechnet und die Anzahl der Verbrennungsstempel (je 25 cm^2) bestimmt.

2.123 Blutentnahmen:

Entnahme von 10 cm^3 Arterienblut durch Punktion der Arteria femoralis für den Ausgangswert der Blutgase+) (pCO_2, AR_s, pH) und 10 cm^3 Venenblut durch Punktion der Vena femoralis für den Nullwert der GKW- und EZR-Bestimmung in heparinisierte Zentrifugengläschen.

Die folgenden Blutentnahmen wurden dem gelegten Arterien- und Venenkatheter entnommen.

Blutentnahme zur Blutgasanalyse 2, 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach Verbrennung in Gruppe II und III, bzw. in Gruppe I nach Narkosebeginn.

Blutentnahme 6 und 8 Stunden nach Injektion von Tritium für die GKW-Bestimmung.

Blutentnahme 5, 10, 20, 30 Minuten nach Injektion von S-35 Natriumthiosulfat für den EZR.

+) Die Blutgasanalyse wurde durch das Lungenfunktionslabor der Chirurg.Univ.-Klinik Marburg durchgeführt.

2.124 Substitution:

Die Tiere der Gruppe III erhielten sofort nach Verbrennung eine intravenöse Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution nach der Formel von EVANS.

Die Infusionslösung setzte sich aus 50 Vol% Laevosan (5 %), 25 Vol% Makrodex (6 %), 25 Vol% NaCl-Lösung (o,9 %) mit einem Zusatz von 1o ml 1 mol. Kaliumlactat und 20 ml 10 % Calciumglukonat zusammen.

2.125 Versuchsdauer:

Die Versuche der Narkosekontrollgruppe liefen über eine Zeit von 12 Stunden.

Die Tiere der Verbrennungsgruppen wurden 12 - 24 Stunden in Vollnarkose gehalten und an den folgenden Tagen mit niedrigen Dosen Nembutal sediert.

Die Hunde wurden 12 - 72 Stunden am Leben erhalten. Nach Einschläfern der Tiere sofortige Sektion und Fixierung der excidierten Gewebeproben.

Von 8 Tieren in Gruppe I kamen 3, von 7 Tieren in Gruppe II kamen 2, von 8 Tieren in Gruppe III kamen 3 Tiere vorzeitig, innerhalb der ersten 6 Stunden ad exitum und waren somit für unsere Messungen unbrauchbar.

2.2 Bestimmung der Körperwasserräume GKW und EZR. Methodik.

In allen drei Versuchsgruppen bestimmten wir die Körperwasserräume - Gesamtkörperwasser (GKW) und Extrazellularraum (EZR) unter Verwendung der Verteilungssubstanzen Tritiumwasser und Natriumthiosulfat-S-35.

Diese Methode, welche ULLRICH (59) bei Patienten mit Niereninsuffizienz anwendete, wurde von uns

und HUMMEL (28) für die Gegebenheiten eines modernen Zählgerätes modifiziert.

Material, Apparaturen und Räume wurden uns freundlicherweise von dem "Institut für Strahlenbiologie und medizinische Isotopenanwendung" Marburg (Direktor Prof.Dr.Dr. GRAUL) zur Verfügung gestellt.

2.21 Bestimmung des Gesamtkörperwassers.

Das Gesamtkörperwasser wurde als Verteilungsvolumen von Tritium-markiertem Wasser (THO) bestimmt.

Abnahme von ca 10 ml Venenblut in heparinisierte Zentrifugenröhrchen als Leerwert. Nach Narkose und Verbrennung sorgfältige intravenöse Injektion von 4 mCi Tritium als THO in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung. Durch mehrmaliges Aspirieren von Blut in die Spritze und Reinjektion soll eine möglichst quantitative Überführung von Tritium in die Blutbahn gewährleistet sein. 6 und 8 Stunden nach Injektion erneute Abnahme von ca 10 ml Venenblut in heparinisierte Zentrifugenröhrchen.

Mit Hilfe des eingeführten Dauerkatheters wird der ausgeschiedene Urin quantitativ während der Verteilungszeit gesammelt, die 6 und 8 Stundenmenge ermittelt und je eine Probe entnommen.

Aufbereitung des Plasmas: Für die Messung im Scintillationszähler wird jede Probe 5 Minuten bei ca 2000 Umdrehungen zentrifugiert und das Plasma säuberlich abgehoben. Von jeder Probe werden 3 einzelne Ansätze in speziellen Meßgläschen für das Zählgerät "Tricarb 314 A"[+)] vorbereitet.

Zunächst wird jeder Ansatz mit 0,2 ml Plasma und 1,8 ml der quarternären Ammoniumbase Hyamin = p

---

[+)] Packard Instr. Comp. La Grange, Illinois

(Diisobutylcresoxyaethoxyaethyl) dimethylbenzyl-ammonium-hydroxyd versehen und für 2 Stunden bei 38 Grad Celsius im Brutschrank aufbewahrt. Mit den Plasmaeiweißen bildet das Hyamin eine komplexe Verbindung, wodurch eine homogene Verteilung in der Scintillationslösung ermöglicht wird. (59). Nach 2-stündigem Bebrüten ist aus dem Plasma-Hyamingemisch eine homogene Lösung ohne Schlieren entstanden. Nach diesem Prozeß werden zu diesem Plasma-Hyamingemisch 18 ml Scintillationslösung gegeben. Die Scintillationslösung setzt sich aus 4 g PPO = Diphenyloxazol, 1,5 mg POPOP = 1,4 bis -(2-(5-phenyl)oxozolyl-)-benzol, 770 ml Toluol und Aethanol ad 1000,0 ml zusammen. Der eigentliche Scintillator in diesem Gemisch ist Diphenyloxazol. Über Nacht werden die so aufbereiteten Proben im Kühlschrank bei $+4^{o}$ C aufbewahrt. Die dadurch erhaltene Temperaturkonstanz ist eine wesentliche Voraussetzung für genaue Meßwerte.

Es sind nun folgende Proben hergestellt:

3 Leerblutproben zur Ermittlung des Nulleffektes
3 Proben des 6-Stundenwertes
3 Proben des 8-Stundenwertes.

Je 3 weitere, wie oben angesetzte Leerplasmaproben werden mit 0,1 ml einer $1:10^{3}$ Verdünnung der Injektionslösung versetzt. Aus ihren Meßwerten werden die Impulse berechnet, die mit 1 ml Injektionslösung zugeführt wurden.

Die vom 6- und 8-Stunden-Sammelurin entnommenen Proben werden durch einen Kohlefilter gegeben. 0,1 ml Filterurin werden mit 1,8 ml Hyamin und 18,1 ml Scintillationslösung in ein Meßgläschen pipettiert und während der Nacht im Kühlschrank bei $+4^{o}$ C aufbewahrt. Vom 6- und 8-Stunden-Sammelurin werden wie oben je 3 Proben angesetzt.

Anschließend erfolgt die Messung sämtlicher Proben - Leerplasma, 6- und 8-Stundenwert, 6- und 8-Stunden-Sammelurin und Ausgangswert in einem automatischen Flüssigkeits-Scintillationszähler (Modell Tricarb 314 A). Die Messungen erfolgten bei optimaler Diskriminierung und Einstellung von Hochspannung und Verstärkung auf den "balance point".

Im folgenden soll die Arbeitsweise dieses Zählgerätes für weiche ß-Strahlen kurz erklärt werden: Die Strahlen aussendende Probe befindet sich in einer Toluol-Lösung, in der ein primärer Scintillator PPO (Diphenyloxazol) verteilt ist. Jedes ß-Teilchen überträgt seine Energie auf die Lösungsmittelmoleküle, die ihre Anregungsenergie an den Scintillator abgeben, der diesen Teil der absorbierten Energie in Licht umwandelt. Das Licht fällt auf zwei den Proben anliegende Photokathoden. Die Sekundärelektronen werden über Vervielfacher (Photomulti - plier) zu Impulsen verstärkt, die in ihrer Höhe (Amplitude) direkt proportional der absorbierten, d.h. in Licht umgewandelten, Energie der ß-Strahlen sind. Die Zahl der registrierten Impulse ist damit proportional dem Aktivitätsgehalt der gemessenen Probe (60). Dies gilt nicht nur für wässrige Lösung, sondern auch für mit Hyamin verarbeitetes Plasma. ULLRICH (59) hat diese Proportionalität gezeigt, wir wiederholten seine Messungen mit dem Gerät Tricarb 314 A, das eine ca 10 % höhere Empfindlichkeit aufweist.

0,2 ml Plasma, 1,8 ml Hyamin und 18 ml Scintillationslösung wurden in Meßgläschen angesetzt und mit verschiedenen Tritiumaktivitäten (0,5 µCi H-3 bis 0,005 µCi H-3) versetzt, die entsprechenden

Impulse mit dem Scintillationszähler registriert. Die gemessenen Impulse in Abhängigkeit von der eingesetzten Aktivität graphisch aufgetragen, ergeben eine Gerade. Die gemessenen Impulse sind in dem von uns angesetzten Bereich den Tritiumaktivitäten proportional. Siehe Abb. I.

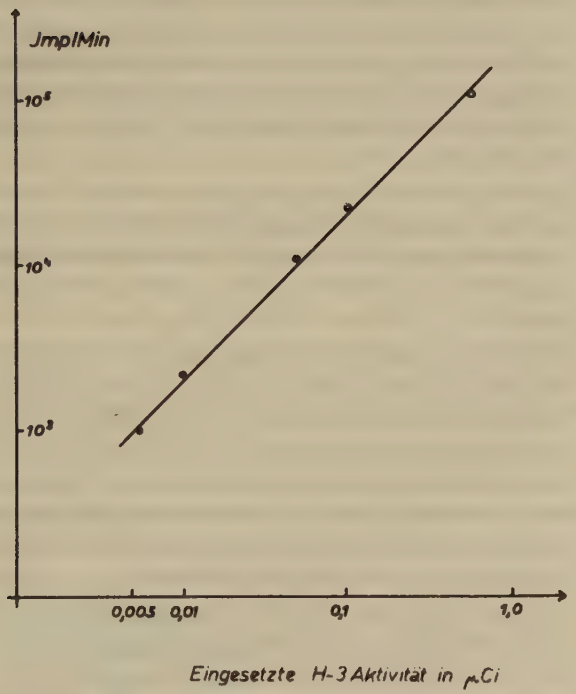

Abb. I: Die gemessenen Impulse sind den bekannten Tritiumkonzentrationen in einem Plasma-Hyamin-Scintillatorgemisch proportional. Tritiumverdünnung: 0,5 - 0,005 µCi.

2.22 Bestimmung des Extrazellularraumes.

Bestimmt wurde der EZR als Verteilungsvolumen von Natriumthiosulfat (10,30). Wir verwendeten Natriumthiosulfat, dessen inneres Schwefelatom als S-35 vorlag. Die Anwendung dieses markierten Thiosulfates wurde bereits von ULLRICH (59) beschrieben. Die Methode hatte den Vorteil, daß nur eine Injektion notwendig war, (es bedurfte keiner Dauerinfusion), und daß die Aktivität der zu injizierenden Testsubstanz relativ gering war. Injiziert wurden ca 40 µCi als Natriumthiosulfat. Das S-35 markierte Natriumthiosulfat wurde in physiologischer NaCl gelöst, die Lösung derart angesetzt, daß 1 ml NaCl-Lösung 40 µCi S-35 enthielten. Das geschah wie folgt:

1,6 mCi S-35 Natriumthiosulfat wurden auf 40 ml Lösung mit physiologischer NaCl verdünnt. D.h. diese Lösung enthielt 1,6 mCi S-35 Natriumthiosulfat in 40 ml, das waren 40 µCi pro ml Injektionslösung.

1 ml dieser Injektionslösung wurde in einem Meßkolben auf 1000 ml mit aqua dest. verdünnt. Bei jeder Bestimmung wurde je 0,1 ml dieser 1:1000-Verdünnung in 3 Leerplasmaproben als Ausgangsaktivität (siehe Tritiummethode) mitgemessen. Die Anzahl der gemessenen Impulse dieser Proben umgerechnet auf 1 ml der unverdünnten Injektionslösung entsprachen der Zahl der injizierten Impulse.

Die Messungen der Aktivität führten wir, abweichend von der von ULLRICH (59) beschriebenen Methode, der einen Methandurchflußzähler benutzte, wie bei der Tritiummethode im Flüssigkeitsscintillationszähler (Tricarb 314 A) durch. Die Maximalenergie der ß-Strahlen, die von S-35 ausgesendet werden,

war etwa 10 mal höher als die der Tritium-ß-strahlen. Um so größer waren auch die Impulsamplituden, die an der Hauptanode des Zählgerätes auftraten. Bei sonst gleicher Einstellung des Zählgerätes genügte eine niedrigere Hochspannung, um die Tritiumimpulse, die noch nach Bestimmung des GKW im Plasma vorlagen, auszublenden.

Zur Aufbereitung der Proben wurde auch hier Hyamin verwendet. Auch bei Verteilung der Aktivität im Plasma-Hyamin-Gemisch bestand die Proportionalität zwischen Impulsrate und zu Grunde liegender S-35 Aktivität. Diese Relation konnte folgendermaßen gezeigt werden: Zu einem Gemisch aus Leerplasma, Hyamin und Scintillationslösung (s. Arbeitsanleitung) wurden fallende Aktivitäten S-35 Natriumthiosulfat gegeben und gemessen. Die Impulsrate in Abhängigkeit von der eingesetzten Aktivität graphisch dargestellt, ergab für den Bereich von 1 - 0,0005 μ Ci eine Gerade. D.h. in diesem Bereich war die eingesetzte Aktivität und Impulsausbeute im Zähler streng proportional. Abb. II. Bei unseren Versuchen lagen die zu messenden Aktivitäten etwa in einem Bereich von 0,0006 - 0,005 μ Ci.

Die Aufbereitung und Messung der Proben entsprach der der GKW-Bestimmung. Nach Abnahme des 8-Stunden-Tritiumwertes wurden ca 40 μ Ci S-35 Natriumthiosulfat in 1 ml physiologischer NaCl injiziert. Die Blutentnahme erfolgte aus einer anderen Vene mittels Verweilkanüle 5, 10, 20 und 30 Minuten post injectionem in heparinisierte Zentrifugenröhrchen. Nach jeder Blutentnahme wurde die Verweilkanüle mit physiologischer NaCl-Lösung durchgespritzt, um eventuell darin haftende Blutrückstände, die das Meßergebnis verfälschen könnten, zu entfernen.

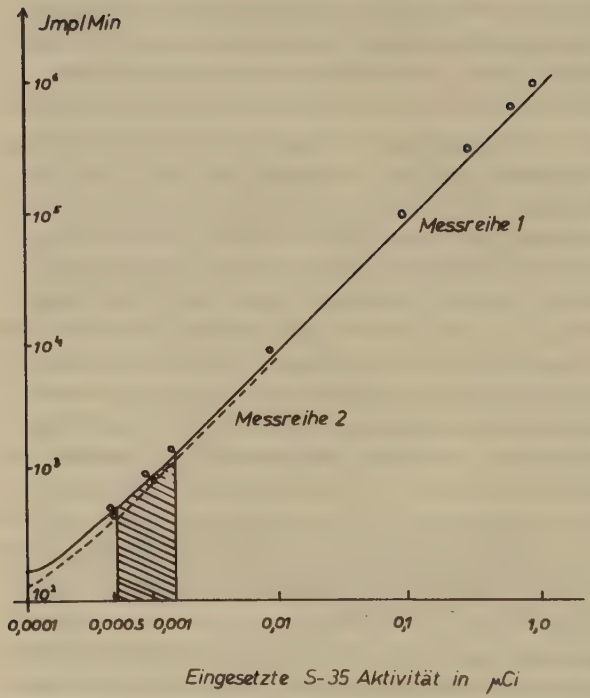

Abb.II: Im Bereich von 0,0005 - 1,0 sind Impulsrate und S-35-Gehalt von Plasmaproben streng proportional. Die bei unseren Versuchen zu messenden Aktivitäten belaufen sich auf etwa 0,0006 - 0,005 µCi.

Während der EZR-Bestimmung wurde kein Urin gesammelt, da die Aktivitätsausscheidung während der kurzen Beobachtungszeit von nur 30 Minuten weniger als 1 % betrug (59).

Die Proben wurden in Meßgläschen mit Hyamin und Scintillationslösung wie bei der GKW-Bestimmung verarbeitet. Auch hier wurden wieder 3 parallele Ansätze für Leerplasma vorbereitet und zwar Leerplasma mit 0,1 ml einer Verdünnung der Injektionslösung 1:1000 für den 5-, 10-, 20-und 30-Minutenwert. Über Nacht wurden die Proben im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt. Die Messung erfolgte im Flüssigkeitsscintillationszähler "Tricarb 314 A".

Die Meßwerte der Proben wurden um den Zählwert des Leerplasmas korrigiert und auf 1 ml Plasma umgerechnet. Diese Werte wiederum graphisch aufgetragen, ergaben die Verteilungskurve des S-35-Natriumthiosulfat im Körper. Der Kurvenverlauf zeigte einen initialen steilen Abfall, der nach 30 Minuten in einen Anteil langsamen Abfalls überging. Abb.III. Daraus durften wir schließne, daß nach 30 Minuten eine nahezu vollständige Verteilung des S-35 Natriumthiosulfats im extrazellulären Raum stattgefunden hatte und legten die Impulse, die nach 30-minütiger Verteilung von S-35 Natriumthiosulfat für 1 ml Plasma ermittelt wurden, der Berechnung des EZR zu Grunde.

2.23 Auswertung.

2.231 Auswertung Gesamtkörperwasser

Von allen Meßwerten wird die Impulsrate des Leer-Plasmas abgezogen. Lediglich die Werte der Urinproben werden um den reinen Nulleffekt von Scintillationslösung und Hyamin korrigiert. Es erfolgt dann die Umrechnung der Impulsraten auf 1 ml Plasma, bzw. Injektionslösung.

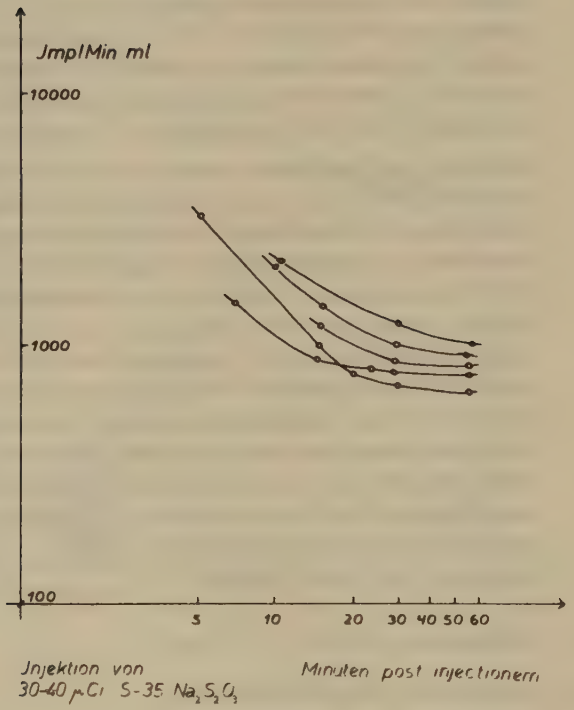

Abb. III : Verteilungskurven von S-35 Natriumthiosulfat im Plasma von Hunden nach Injektion von 30 - 40 µCi des Isotopes. Gleichmäßige Verteilung im EZR, kenntlich an dem nur noch ganz geringen Abfall der Impulszahlen, 30 Min. nach Injektion des Isotopes.

Die Anzahl der injizierten Impulse wird um die Impulsrate vermindert, die mit dem Urin ausgeschieden wird. Die durch den Urin ausgeschiedene Impulszahl ergibt sich aus der Multiplikation der Urinmenge in ml mit der Impulszahl pro ml Urin. Daraus folgt, daß die Zahl der nach 8 Stunden im GKW verteilten Impulse gleich der Zahl der injizierten Impulse minus der Zahl der durch den Urin innerhalb 8 Stunden ausgeschiedenen Impulse ist.

Aus diesem Wert und aus der Impulsrate, die nach 8-stündiger Verteilung für 1 ml Plasma ermittelt wird, läßt sich das GKW nach folgender Formel errechnen:

$$GKW = \frac{\text{injizierte Aktivität (in 1 ml } {}^3H_2O) - \text{nach } 8^h \text{ mit Urin ausgeschiedene Aktivität (in x ml)}}{\text{nach } 8^h \text{ in ml Plasma gemessene Aktivität}}$$

Die von uns beschriebene Methode weicht von den Originalmethoden (31, 34, 52) amerikanischer Autoren insofern ab, als diese durch Vakuumextraktion reines Serumwasser gewinnen, in dem die Aktivität bestimmt wird. Dadurch wird der sogenannte "Quench-Effekt", d.h. daß die Impulsausbeute durch chemische oder färbende Substanzen in den Proben - in unserem Falle Hyamin-Plasmaeiweißkomplex - durch Verschiebung der Impulse zu kleineren Amplituden erniedrigt wird, umgangen (59, 60). Der Quench-Effekt dürfte allerdings bei unseren Versuchen kaum ins Gewicht fallen, da der Gehalt der Blutproben an Plasmaproteinen beim Hund im Wesentlichen konstant angesehen werden darf, der Quench-Effekt also alle Proben in gleicher Weise beeinflußt. Da der Quench-Effekt vorwiegend durch Hyamin (1,8 ml/Probe) hervorgerufen wird, und für

unsere Untersuchungen nur eine relative Aktivitätsbestimmung erforderlich war, konnte auf eine Korrektur für Standardlösungen, Urin und Plasma verzichtet werden.

2.232 Auswertung EZR

Die Berechnung des EZR erfolgt nach folgender Formel:

$$X = \frac{\text{eingesetzte Aktivität (=ml S-35 Natriumthiosulfatlösung}}{\text{in 1 ml Plasma nach 30-minütiger Verteilung gemessene Aktivität}}$$

2.233 Statistische Auswertung

Von jeder Versuchsgruppe wurden der Mittelwert ($\bar{x}$) und die mittleren Fehler des Einzelwertes (Standardabweichung = S_x) nach folgender Formel errechnet:

$$S_x = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

x = Einzelwert

$x-\bar{x}$ = Abweichung des Einzelwertes vom Mittelwert

n = Anzahl der Einzelwerte

$\bar{x}$ = Mittelwert

3. ERGEBNISSE.

3.1 Ergebnisse des GKW und EZR

In drei verschiedenen Gruppen wurden an 15 Hunden das GKW und der EZR mit Tritium und S-35 Natriumthiosulfat bestimmt.

Die Werte für das GKW bzw. den EZR in % auf das Körpergewicht bezogen lagen in Gruppe I (Kontrolle) in einem Schwankungsbereich von 56,0 - 62,6 % bzw. 21,5 - 25,4 %.

In Gruppe II (Verbrennung)ergab sich ein Schwankungsbereich von 40,3 - 68,6 % für das GKW und 20,1 - 23,9 % für den EZR.

Die Gruppe III (Verbrennung + Substitution) erbrachte Werte von 43,8 - 69,5 % für das GKW und 18,6 - 24,7 % für den EZR.

Die relativ hohe Standardabweichung für die Werte des Gesamkörperwassers der Versuchsgruppe II und III können auf je einen Extremwert in beiden Gruppen zurückgeführt werden.

Tabelle II

ERGEBNISSE: GKW- und EZR-Bestimmung in % des Körpergewichtes.

I) Narkosekontrollgruppe: 8 h n. Narkosebeginn.

Hund Nr.	GKW %	EZR %
III	56,04	21,57
IV	62,64	25,10
V	59,90	25,40
VI	60,90	24,33
VIII	62,12	21,95
M_w	60,32	23,67
S_x	± 2,61	± 1,79

II) Verbrennungsgruppe, ohne Sunstitution, 8^h nach Verbrennung:

IX	55,24	23,90
X	61,03	23,90
XI	60,77	20,13
XII	40,30	21,95
XIII	68,62	23,83
M_w	57,19	22,74
S_x	± 10,57	± 1,68

III) Verbrennungsgruppe mit i.v. Substitution: 8 h nach Verbrennung

XVIII	44,06	23,84
XIX	49,64	18,64
XX	69,50	24,75
XXI	43,80	23,50
XXIII	51,10	23,06
M_w	51,57	22,75
S_x	± 10,51	± 2,38

3.2 Pathologisch-anatomische Ergebnisse.

3.21 Makroskopische Befunde:

Bei den Versuchstieren fand sich ein meist ausgeprägtes Hirnödem.

Die Lungen waren cyanotisch, gestaut, die Unterlappen wiesen bei dem größten Teil der Hunde Atelektasen auf. Das Herz zeigte keinen nennenswerten makroskopisch-pathologischen Befund.

An der Leber fiel in den meisten Fällen eine ausgeprägte Cyanose und hochgradige Stauung auf.

Die Nieren waren leicht vergrößert. Ihre Schnittfläche zeigte eine in ihrer Intensität wechselnde Cyanose, vor allem imponierte eine ausgeprägte Hyperämie der Rinden-Markgrenze.

Die Nebennieren erschienen auffallend blaß.

3.22 Histologische Befunde:

Alle zur Darstellung gelangten Präparate der Haut wiesen morphologische Veränderungen einer II.-III.-gradigen Verbrennung auf. Als Zeichen einer Verbrennung II. Grades fanden wir eine Kernschwellung der epidermalen Zellen, Schwellung und Protoplasmadegeneration der Basalzellen mit Kernpyknosen. Ferner war eine Ablösung der Epidermis vom Corium zu erkennen.

Ausgedehnte Verbrennungen III. Grades zeigten sich an einer Koagulation von Epidermis und Corium mit Verlust der Hautanhangsgebilde, beim Hund der Haarfollikel, die in einigen Fällen zu Koagulationsnekrosen mit Zerstörung der Subkutis überleiteten. In weniger tiefgreifenden Fällen waren degenerative Vorgänge am Bindegewebe der Cutis in Form von Schwellung und Homogenisierung der kollagenen Fasern erkennbar.

Die Blutgefäße fanden wir, soweit es sich nicht um Koagulationsnekrosen handelte, dilatiert, tiefer gelegene Gefäße zeigten eine ausgesprochene Hyperämie. Gefäßwandschäden waren in einer Wandverquellung mit Kernverlust ausgeprägt.

Am Gehirn fand sich bereits 7 Stunden nach Verbrennung ein schweres Ödem, das an den erweiterten Virchow-Robinschen Räumen und Hohlraumbildungen um die Ganglienzellen erkennbar war. Zu jedem späteren Zeitpunkt war dieses Ödem noch deutlich nachweisbar, jedoch weit schwächer ausgeprägt.

50 Stunden und später nach Verbrennung waren an den Ganglienzellen Kernpyknosen und eine stärkere Eosinfärbbarkeit des Cytoplasmas zu erkennen. Ferner fanden wir in mehreren Fällen die Kerne der Ganglienzellen exzentrisch gelagert und eine Vakuolenbildung im Protoplasma der Ganglien- und Purkinjezellen.

An den Gefäßen zeigten sich ödematöse Auflockerung, manchmal auch hyalin-fibrinoide Verquellung der Gefäßwände. In 2 Fällen war ein Austritt von Leukozyten, Lymphozyten und Erythrozyten nachweisbar.

Am Herzmuskel konnten wir keine wesentlichen morphologischen Veränderungen nachweisen.

In allen parenchymatösen Organen fanden wir eine starke Blutstauung.

Fast sämtliche Leberpräparate zeigten acinuszentrale Läppchennekrosen, welche wir vereinzelt bereits nach 12 Stunden sahen. Das Ausmaß und die Anzahl der acinuszentralen Läppchennekrosen nahm jedoch zu jedem späteren Zeitpunkt nach Verbrennung zu, besonders deutlich zwischen 48 und 72 Stunden.

Die erhaltenen Leberparenchymzellen wiesen Veränderungen im Form von vakuoliger Degeneration, trüber Schwellung, Kernschwund und Kernpyknose auf. In einer Anzahl von Präparaten fiel eine Verkleinerung der läppchenzentralen Parenchymzellen mit einer mehr oder weniger starken Ablagerung von Lipofuscin auf, die Dissé'schen Räume waren erweitert. Die Fettfärbung zeigte eine kleintropfige, meist zentrale Verfettung des Leberparenchyms, in 3 Fällen verbunden mit einer Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Die Milz wies in allen Fällen eine schwere Stauung auf. Die Pulpa erschien geschwollen. Wir fanden in der Pulpa herdweise Blutansammlungen, zum Teil waren die Pulpazellen prall mit phagozytiertem Hämoglobin gefüllt.

An der Media der Arterien war eine Verquellung, zum Teil hyaline Einlagerungen zu erkennen.

Die Nebennieren ließen außer der beschriebenen Stauung in allen Präparaten, unabhängig von einer Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, einen Fettschwund der Rinde erkennen. Auffallend noch waren vereinzelte Nekrosen in Rinde und Mark.

Neben einer Erweiterung der Kapillaren und kleinen Arterien in den Lungen, bestanden bei den nicht substituierten Hunden lediglich ein interstitielles Ödem durch Plasmaaustritt aus den Gefäßen in das Parenchym und vereinzelte, leichte bronchopneumonische Herde. Hingegen wiesen die intravenös substituierten Hunde nach 48 Stunden stets ein intraalveoläres Lungenödem auf. Neben diesem Ödem fanden sich Herde mit pneumonischer Anschoppung und solche mit einer schweren konfluierenden Bronchopneumonie. Die peripheren Lungenabschnitte zeigten häufig Atelektasenbildung.

Auch an den Nieren fiel eine leichte bis schwere Stauung auf.

In beiden Versuchsgruppen fanden wir deutliche Unterschiede. Die nicht-substituierten Hunde wiesen stets schwerste Veränderungen im distalen Tubulusabschnitt auf. Hier war das Tubulusepithel in allen 5 Fällen dieser Versuchsgruppe in Form von trüber Schwellung, hyalintropfiger Entmischung, Vakuolenbildung und Kernpyknose verändert. In 2 Fällen fand sich eine Nekrose der distalen Tubulusepithelien, die bereits an mehreren Stellen zur Ablösung der Epithelien von der Basalmembran geführt hat.

Bei den substituierten Hunden fanden wir nach 48 Stunden ein interstitielles Ödem, das vor allem im Bereich der Mark-Rindengrenze lokalisiert war. Außer einer trüben Schwellung und vakuoliger Degeneration bestand häufig eine Erweiterung der Tubuluslichtung, hervorgerufen durch Abflachung der Epithelien. Jedoch kam es, wie deutlich in der PAS-Färbung zu erkennen war, zu keiner Ablösung von Tubulusepithelien von der intakten Basalmembran. Die Glomerula waren im wesentlichen nicht verändert. Lediglich in 2 Fällen konnten wir eine geringe Verdickung des Grundhäutchens und in einem Falle eine Fettbestäubung der einzelnen Glomerulusschlingen nachweisen.

Bei einem Teil der Substitutionshunde zeigte die Fettfärbung eine selektive, kleintropfige Verfettung im Bereich des aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife und der Sammelrohre.

Tabelle III

	Gehirn		Lunge		Leber		Niere		N.N.	
	V	V+S	V	V+S	V	V+S	V	V+S	V	V+S
Oedem	++	++	+	++				+		
Hyperaemie Stauung			+	+	++	++	++	+	++	++
Kern-pyknose	+	+			+	(+)	++			
Kern-schwund					+	(+)				
vakuolige Degenera-tion	+	+			+	+	++	+		
trübe Schwellung					+	+	++	+		
hyalintrop-fige Ent-mischung							++			
Verfettung:										
Parenchym					+	(+)				
Kupffersche Sternzellen					+					
Glomerula							(+)	(+)		
Tubulus-apparat								(+)		
Nekrose:										
Parenchym					++	++			(+)	(+)
Tubulus-apparat							++			
Gefäßwand-verände-rungen	+	+								
Broncho-pneumonie			+	++						

4. DISKUSSION

4.1 Diskussion der GKW- und EZR-Bestimmung

Im Bestreben nach der Anwendung einer möglichst exakten, quantitativen Bestimmung der Körperwasserräume wurden bisher eine Vielzahl Substanzen ausgetestet, welche jedoch zum größten Teil wenig befriedigende Ergebnisse brachten.

Die Bestimmung der Körperwasserräume beruht auf dem Verdünnungsprinzip, d.h. auf dem Verteilungsgrad körperfremder Substanzen.

LEVITT und GAUDINO (35) fordern von einer idealen Verteilungssubstanz eine gleichmäßige und schnelle Verteilung, welche sich ausschließlich auf den zu bestimmenden Flüssigkeitsraum erstreckt. Sie soll weder in den Stoffwechsel mit einbezogen werden, noch Einfluß auf die Flüssigkeits- und Elektrolytverteilung nehmen. Toxische Nebenwirkungen müssen ausgeschlossen sein. Wichtig ist eine langsame Ausscheidung der Verteilungssubstanz aus dem Körper.

Für die Bestimmung des GKW erwiesen sich D_2O und besonders Tritiumwasser als annähernd ideale Verteilungssubstanzen, welche den Forderungen von LEVITT und GAUDINO am nächsten kommen.

Versuche, das GKW mit Harnstoff (LAVIETES et al. 32,33),(PAINTER, 51), Sulfanilamid (PAINTER,51; MARSHALL et al.,41) und Thioharnstoff (DANOWSKI,15; CHESLEY, 11; WILLIAMS et KAY, 64) zu bestimmen, erbrachten keine befriedigenden Meßergebnisse, da sich diese Substanzen zu ungenau im Körperwasser verteilen. Beim Gebrauch von Harnstoff kommt außerdem eine störende endogene Neubildung hinzu. (MERTZ, 42)

Eine genaue, quantitative Bestimmung des EZR ist heute noch immer umstritten. (MERTZ, 42) Die Zahl der benutzten Testsubstanzen ist groß. Sie sollen im einzelnen kurz besprochen werden.

Das Molekulargewicht der für die Bestimmung des EZR benützten Substanzen differiert zwischen 96 und 5100 (SWAN et al., 58). Großmolekulare Substanzen wie Rohrzuckerund besonders Inulin haben eine zu langsame Diffusionsgeschwindigkeit, Rohrzucker zudem noch eine hohe renale Ausscheidungsrate, sodaß während des Meßversuches eine dauernde intravenöse Infusion besagter Substanzen nötig ist, was z.B. im Falle eines Ödemstatus die Anwendung dieser Methode begrenzt. (WALSER, SELDIN, GROLLMANN, 63). COTLOVE (13) und MERTZ (42) gliedern die extrazelluläre Verteilung der Saccharide Rohrzucker und Inulin in eine schnelle und eine langsame Verteilungsphase auf. Danach umfaßt die schnelle Verteilungsphase das Plasmawasser, die leicht diffusible interstitielle Flüssigkeit einschließlich der Lymphe und etwa 25 % der im dichten Bindegewebe gelegenen Wassermenge, (NICHOLS et al.,50), die langsame Verteilungsphase die schwer diffusiblen Bindegewebsräume. Während der Dauerinfusion mit Inulin und Rohrzucker kommt es zu einer Überschneidung von langsamer und schneller Verteilungsphase, d.h. die Substanzen dringen bereits vor Abschluß der schnellen Verteilungsphase in die schwer diffusiblen Bindegewebsräume ein und stören somit die Einstellung des Fließgleichgewichtes. Außerdem werden die Saccharide in den Stoffwechsel mit einbezogen. Auf Grund seiner geringeren Stoffwechselaktivität besitzt Inulin gegenüber dem Rohrzucker gewisse Vorteile.

Mannitol diffundiert zwar schneller als Inulin und Rohrzucker, hat aber den Nachteil, daß es den EZR während der Messung in 2 Wegen verändert. Die für eine korrekte Analyse nötige Plasmakonzentration übt einen wirksamen osmotischen Druck aus, welcher Wasser aus den Zellen zieht und so den EZR vergrössert. In derselben Zeit schwemmt eine Mannitoldiurese NaCl in den Urin aus. Mannitol (SCHWARTZ et al., 55) und Thiosulfat (KOWALSKI et al.,30; FOWLER et UPFILL, 17) wandern in störendem Maße in die Zellen ein (Muskel, Leber, Niere, Erythrocyten) und werden so in den Stoffwechsel mit einbezogen. Thiosulfat, Sulfat und Ferrocyanit werden zu rasch mit dem Urin ausgeschieden. Die Verwendung von Sulfat und radioaktiv markiertem Sulfat erbringt die Schwierigkeit, daß sich Sulfat einmal bereits in gewisser Menge in Plasma und Urin befindet, zum anderen wird das exogene Sulfat in köpereigene Substanz eingebaut und liegt somit intrazellulär. Ferrocyanit bewirkt eine gewisse Nierentoxizität.

MERTZ et al. (42) halten zur Zeit Cl^{36} für die zuverlässigste Verteilungssubstanz. Allerdings ist dabei eine Korrektur für das intrazellulär gelegene Chlor und für das an Kollagen und Elastin gebundene Chlor erforderlich. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist, daß erst nach 24 Stunden ein Fließgleichgewicht von Cl^{36} erreicht ist und somit für die Bestimmung ein wesentlich größerer Zeitraum beansprucht wird.

Die von uns benutzte Verteilungssubstanz S-35 Natriumthiosulfat dürfte wohl auch nicht zu einer absoluten quantitativen Angabe des EZR führen, da auch hier das Sulfat in den Stoffwechsel mit einbezogen

wird. Jedoch liegt der Vorteil der Methode in der Kürze der Verteilungszeit. Bereits 20 - 30 Minuten nach Injektion ist eine weitgehende Verteilung von S-35 Natriumthiosulfat zu erwarten, was eine rasche Auswertung des EZR besonders in therapeutischer Hinsicht bedeutet.

Im Vergleich zu den besprochenen Methoden der Körperwasserbestimmung hat die Anwendung von Tritiumwasser und S-35 Natriumthiosulfat die Versuchsanordnung an Patienten und Versuchstier wesentlich vereinfacht. Es genügt jeweils eine geringe Blutentnahme mit anschließender Injektion der Testsubstanz, die sich in nur 1 ml physiologischer NaCl-Lösung befindet. Eine nochmalige Blutentnahme nach völliger Verteilung der Substanzen, bei Tritium nach 8 Stunden, bei S-35 Natriumthiosulfat nach 20 - 30 Minuten sind die einzigen Eingriffe am Versuchsobjekt. Allerdings muß bei der Tritiummethode der gesamte Urin während der Versuchsdauer gesammelt werden. Die Auswertung der Plasmaproben kann dann unter Einhaltung der beschriebenen Kautelen über die Aktivitätsbestimmung geschehen. Ein wesentlicher Vorteil der Methode besteht noch darin, daß die Bestimmung des GKW und des EZR simultan durchgeführt werden kann.

Vergleichen wir abschließend unsere Ergebnisse (Tab. II) mit denen anderer Autoren, welche die Körperwasserräume mit oben diskutierten Verteilungssubstanzen bestimmten (Tab. IV), so findet sich bei ihnen ein Schwankungsbereich von 15,0 - 26,7 % für den EZR und von 54,7 - 65,3 % für das GKW. Im Durchschnitt lagen die Werte für den EZR bei 20,2 %, für das GKW bei 61,0 %. Die Durchschnittswerte

Tabelle IV

EZR-und GKW-Werte nach anderen Methoden aus der Literatur.

	EZR l	EZR %	GKW l	GKW %	Autor
Radioaktiv markiertes Sulfat		18,1-26,6 2o,1± 2,1			SWAN et al. WALSER et al.
Mannitol		15,o-2o,o			SWAN et al.
Inulin		15,o-2o,o 2o,9-21,6			SWAN et al. GAUDINO
	3,o1-3,65				GAUDINO,LEVITT
Natriumthio-cyanat		22,o± 1,5			MURPHY
Thiosulfat: Sulfat		15,o-2o,o			SWAN et al.
Natrium-sulfocyanat	4,19	25,8			ELKINTON
Thiocyanat		25,8			GAUDINO
Natrium		26,7			Gaudino
Rohrzucker		15,o-2o,o			SWAN et al.
Harnstoff			7,33	63,o	PAINTER
Sulfanilamid			8,o2	65,3	PAINTER
D_2O			1o,3		
Schweres Wasser			11,15		GAUDINO,LEVITT
Tritium-Wasser			11,2	54,7	HUMMEL
S-35 Natrium-thiosulfat	4,2	19,9			HUMMEL

unserer drei Versuchsgruppen ergaben 22,75 - 23,7 % für den EZR und 51,5 - 60,3 % für das GKW.

Eine Änderung der GKW- und EZR-Werte konnte in der Verbrennungsgruppe mit intravenöser Substitution im Vergleich zur Narkosekontrollgruppe nicht festgestellt werden.

4.2 Diskussion der Histologie

Bei der Betrachtung der histologischen Befunde läßt sich feststellen, daß bereits II.-III.-gradige Verbrennungen von nur 10 % der Körperoberfläche ausgedehnte, meist reversible, in einzelnen Fällen jedoch auch irreversible Zellschäden an den untersuchten Organen bewirken.

Die morphologischen Veränderungen der Haut entsprechen dem bekannten Bild II. - III.-gradiger Verbrennungen. (ALLGÖWER, SIEGRIST, 1; MORITZ et al.,47) Dabei ist für unsere Tierversuche wesentlich, daß beim Hund im Gegensatz zum Menschen keine Ablösung der Epidermis vom Corium durch Blasenbildung auftritt.

Am Gehirn fanden wir bereits nach 7 Stunden ein ausgeprägtes Ödem, welches zu jedem späteren untersuchten Zeitpunkt noch nachweisbar war. Dieses Hirnödem birgt in sich die Gefahr der Kompression lebenswichtiger Zentren. MARCHAND (39), ZINCK (67), WALKER und SHENKIN (62) berichten von Frühtodesfällen bei ausgedehnten Verbrennungen, welche durch hochgradiges Hirnödem hervorgerufen wurden. Bei der Therapie ist zu berücksichtigen, daß eine zu reichliche intravenöse Flüssigkeitssubstitution eine Zunahme des Hirnödems bewirken und somit lebensbedrohlich werden kann.

Die von uns rund 50 Stunden nach Verbrennung festgestellten Veränderungen an den Ganglienzellen wie Kernpyknosen, stärkere Eosinanfärbbarkeit des Cytoplasmas, exzentrische Lagerung der Ganglienzellkerne, Vakuolenbildung des Protoplasmas der Ganglien- und Purkinjezellen stimmen mit den Beobachtungen von SPIELMEYER (57), RIEHL (53), ZINCK (67) überein. Diese Veränderungen weisen auf einen irreversiblen Zellschaden hin.

Ebenfalls traten bei uns die von ZINCK (67), GÜNTHER (25), GEREBTZOFF, CHRISTOPHE (22) und JAKOB (29) beschriebenen Gefäßwandveränderungen auf. Diese waren jedoch in unserem Falle weniger ausgeprägt und bestanden in einer ödematösen Auflockerung und z.T. hyalin-fibrinoiden Verquellung der Gefäßwände. Obgleich wir nur in 2 Fällen einen Austritt von Erythrocyten, Leuko- und Lymphozyten beobachteten, besteht die Gefahr eventueller Spätschäden in Form von Endothelproliferation mit Einengung des Gefäßlumens (RIEHL, 53; MADOW, ALPERS, 37).

Am Herzmuskel konnten wir keine wesentlichen morphologischen Veränderungen nachweisen. Myocardiales Versagen und morphologische Myocardveränderungen treten, wie eine Vielzahl Autoren beschrieben haben, erst bei hochgradigen Verbrennungen und im irreversiblen Stadium des Schocks auf.

Wie aus der Literatur zu ersehen ist, schenkte man zunächst der Leberschädigung bei Verbrennung wenig Beachtung. Erst in den letzten 30 Jahren befaßten sich Autoren intensiver mit den Leberveränderungen. Die gefundenen histologischen Veränderungen sind jedoch bei den morphologischen Reaktionsmöglichkeiten des Lebergewebes nicht pathognomisch für Ver-

brennung, sie sind hauptsächlich degenerativer Natur (ALLGÖWER, SIEGRIST, 1).

Neben der in allen parenchymatösen Organen bestehenden ausgeprägten Stauung zeigten sämtliche Leberpräparate acinuszentrale Läppchennekrosen. Während WILSON et al. (66) das Auftreten dieser Nekrosen erst nach 24 Stunden beschrieb, fanden wir solche vereinzelt bereits nach 12 Stunden. Jedoch nahmen Ausmaß und Anzahl der acinuszentralen Läppchennekrosen zu jedem späteren Zeitpunkt nach Verbrennung zu, besonders deutlich zwischen 48 und 72 Stunden. Dieser Befund entspricht einerseits einem cardialen Rechtsversagen, das bei den meisten Tieren als letzte Todesursache angesehen werden muß. Andererseits ist dieses Bild von degenerativer Natur, das zusammen mit der ebenfalls häufig gefundenen trüben Schwellung, vakuoliger Degeneration der Leberparenchymzellen, sowie Kernschwund und Kernpyknose das morphologische Korrelat des gestörten Wasser-, Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsels darstellt (ALLGÖWER, SIEGRIST, 1).

Die von uns in der Fettfärbung beobachtete kleintropfige meist zentrale Verfettung des Leberparenchyms mit einer Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen in 3 Fällen, wird von den meisten Autoren bestätigt. Jedoch wird dieses Bild nicht als Folge einer allgemeinen Störung des Fettstoffwechsels angesehen, sondern allein als Ausdruck einer degenerativen Veränderung (ALLGÖWER, SIEGRIST et al., 1). Veränderungen am Mesenchym, wie sie ALTMANN (2), ZINCK (67), BRENNER (6), BLÜTHGEN (5) et al. beschrieben, konnten wir nicht feststellen. Wir schließen daraus, daß solche Schädigungen erst bei ausgedehnten Verbrennungen auftreten, nicht hingegen bereits bei 10 %-iger Verbrennung.

Die Nebennieren zeigten in allen Präparaten unabhängig von einer Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution einen Fettschwund der Rinde. Diese Fettentspeicherung entspricht klinisch einer überschießenden Ausschüttung von Nebennierenrindenhormon (HARTMANN, 27; BUTTERFIELD, 8). Denn wie bekannt, löst der Verbrennungsschock eine vermehrte Ausschüttung von ACTH aus, welches wiederum eine gesteigerte Abgabe von Nebennierenrindenhormon bewirkt. So erscheint bei einem funktionstüchtigen Hypophysen-Nebennierenrinden-System zunächst eine Behandlung mit ACTH oder Cortison nicht angebracht, da einmal eine vollstimulierte Nebennierenrinde durch zusätzliche Gabe von ACTH nicht mehr Nebennierenrindenhormon ausschütten könnte. Aus dem gleichen Grunde würde eine zusätzliche Gabe von Cortison die Wirkung des bereits im überschießenden Maße produzierten Nebennierenrindenhormons zunächst nicht steigern. Es sollte zunächst versucht werden, mit Blut- und Flüssigkeitersatz den Schock zu beheben. Gelingt dieses nicht, kann jedoch Hydrocortison den Schock abfangen (ALLGÖWER, SIEGRIST, 1). Die von uns beobachteten vereinzelten Nekrosen der Rinde und des Marks finden wir in den Arbeiten von VOGT (61) und NAKATA (49) bestätigt.

Die Veränderungen der Milz waren hauptsächlich durch die schwere Stauung bzw. Hyperämie bedingt. So erschien die Pulpa geschwollen, wie es WILMS (65) bereits beschrieben hat. Die herdweisen Blutansammlungen in der Pulpa mit z.T. prall mit phagozytiertem Hämoglobin gefüllten Pulpazellen stimmen mit den Beobachtungen von FRÄNKEL (18) und NAKATA (49) überein.

Entsprechend den Gefäßveränderungen anderer Organe zeigte besonders die Media der Arterien Anzeichen einer Verquellung und vereinzelte hyaline Einlagerungen.

Die oben beschriebenen Veränderungen der Pulpa sind unseres Dafürhaltens nicht charakteristisch für einen Verbrennungsschaden, sie dürften bei jeder längeren Milzstauung gefunden werden.

Die Auswertung der Lungenpräparate erbrachte einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Verbrennungsgruppen. Während sich bei den nicht substituierten Tieren lediglich ein interstitielles Ödem, wie es ebenfalls MORITZ et al. (47) nachweisen konnten, und vereinzelte leichte bronchopneumonische Herde fanden, wiesen alle intravenös substituierten Hunde nach 48 Stunden ein intraalveoläres Lungenödem auf. Daneben bestanden Herde mit pneumonischer Anschoppung und solche mit einer schweren konfluierenden Bronchopneumonie.

Als Ursache des Lungenödems kommen anoxische, toxische und hämodynamische Faktoren in Frage (ALLGÖWER,1). MOON (44, 45, 46), GORE et al. (23) halten den Sauerstoffmangel bei vermehrtem Sauerstoffbedarf für einen wichtigen auslösenden Faktor bei der Entstehung des Lungenödems. Sie fanden das Lungenödem nicht nur bei Verbrennungen, sondern beim traumatischen Schock, bei Sauerstoffmangel im Höhenflug, bei CO-Vergiftungen, bei Hitzschlag, bei perakuten Infektionen sowie bei Hyperthermie.

WILSON (66) und COPE (12) sehen in einer langwährenden, zu reichlichen Flüssigkeitssubstitution eine große Gefahr der Entstehung des Lungenödems, was wir durch unsere Versuche bestätigen konnten.

Im Tierversuch wies MOON (44) nach, daß das Lungenödem das Auftreten einer Pneumonie begünstigt. Dies konnten wir durch unsere Versuche bestätigen.

Wir sind der Meinung, daß die Befunde "intraalveoläres Lungenödem und Pneumonie" für eine Verbrennung nicht spezifisch sind, sondern zum Teil eine Folge zu reichlicher oder langwährender intravenöser Flüssigkeitszufuhr. Die durch Narkoseeinwirkung und Lagerung hervorgerufene Hypoventilation bewirkte die von uns erwähnte Atelektasenbildung.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Niere bei Verbrennungen sind in der Literatur ausführlich beschrieben worden. Wir konnten bestätigen, daß geringgradige Verbrennungen von 10 % der Körperoberfläche bereits erhebliche Veränderungen am Nierengewebe bewirken können.

Auch hier stellten wir in beiden Versuchsgruppen deutliche Unterschiede fest.

Wie die meisten Autoren fanden wir die Glomerula wenig verändert. Lediglich in 2 Fällen konnten wir die von ZOLLINGER (68) beschriebene Verdickung des Grundhäutchens und in einem Falle eine Fettbestäubung einzelner Glomerulusschlingen (BLÜTHGEN, 5) nachweisen.

Bei den nicht substituierten Hunden fanden sich schwerste Veränderungen stets im distalen Tubulusabschnitt, wie es ALLGÖWER und SIEGRIST (1) ebenfalls bestätigten. Wie oben eingehend beschrieben, war das Tubulusepithel in Form von trüber Schwellung, hyalintropfiger Entmischung, Vakuolenbildung und Kernpyknose verändert. In 2 Fällen beobachteten wir eine Nekrose der distalen Tubulusepithelien,

die bereits an mehreren Stellen zur Ablösung der Epithelien von der Basalmembran geführt hat.

Diese Bilder entsprechen Veränderungen nach langwährendem Schockzustand mit Anoxie, wie sie von HACKRADT (26), MINAMI (43), BYWATERS (9), DIBLE, LUCKE (36) und MALLORY (38) bei Verbrennungen und analogen Nierenveränderungen z.B. bei Traumen nach Verschüttung, Kriegsverletzung und Hitzschlag beschrieben wurden.

Bei den substituierten Hunden fanden wir nach 48 Stunden ein interstitielles Ödem, das, wie ebenfalls von ALLGÖWER und SIEGRIST (1) beschrieben, vor allem im Bereich der Mark-Rindengrenze lokalisiert war. Die Veränderungen am Tubulusepithel bestanden lediglich aus trüber Schwellung, vakuoliger Degeneration und häufig aus einer Erweiterung der Tubuluslichtungen (ZOLLINGER, 68; BRUN, 7), hervorgerufen durch Abflachung der Epithelien. Dagegen kam es, wie deutlich in der PAS-Färbung zu erkennen war, zu keiner Ablösung von Tubulusepithel von der intakten Basalmembran.

Der morphologische Nierenbefund beider Verbrennungsgruppen erklärt z.T. Verschiebungen im Säure-Basen-Gleichgewicht. Im distalen Tubulusabschnitt, der bei unseren Verbrennungstieren stets den schwersten Schaden aufwies, erfolgt die Rückresorption des Bicarbonats, das durch die Glomerula mit dem Ultrafiltrat vollständig ausgeschieden wird. Bei den nicht substituierten Hunden fand sich bereits 2 Stunden nach Verbrennung ein Abfall des Standardbicarbonats. Die in diesem Fall gleichzeitig vorliegende respiratorische Acidose ist durch das Barbiturat ausgelöst, wie wir in der Kontrollgruppe nachweisen

konnten. Im weiteren Verlauf kommt es zwar durch Abatmen der Kohlensäure zu einem Anstieg des pH, jedoch fällt das Standardbicarbonat weiterhin ab. Es tritt also eine schwere metabolische Acidose auf. Die Nieren können das Bicarbonat kompensatorisch nicht zurückhalten.

Bei den Substitutionshunden fanden wir ebenfalls eine schwere Acidose, die besonders nach 24 Stunden ausgeprägt war. Im weiteren Verlauf normalisierten sich jedoch die Werte wieder. Bei diesen Tieren kommt es wenige Tage nach der Verbrennung wieder zu einer Rückresorption des Bicarbonats. Wie aus den histologischen Befunden ersichtlich, lagen hier keine irreversiblen Tubulusschäden vor. (Abb. IV, Tabelle V und VI).

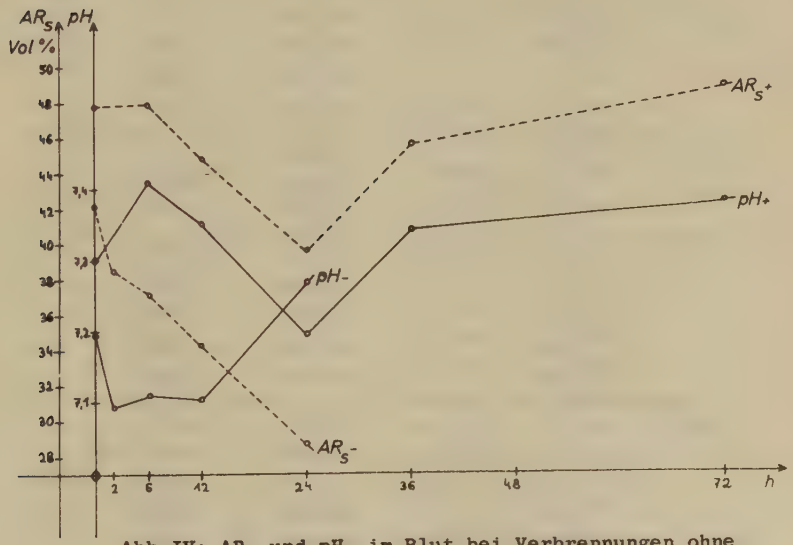

Abb. IV: AR_S und pH_S im Blut bei Verbrennungen ohne und mit Substitution. Dargestellt an Hund Nr. XIII und XXI.
pH - AR_S - = ohne Substitution
pH + AR_S + = mit Substitution

Tabelle V

Blutgasanalyse Verbrennung ohne Substitution.

Hund Nr.	Blutentnahme nach Stunden	AR_s Vol %	pH_s
VIII	0	51,73	7,382
	2	51,08	7,354
	6	50,41	7,365
	12	49,82	7,303
IX	0	50,06	7,293
	2	50,48	7,295
	6	47,06	7,274
	12	39,86	7,182
X	0	47,44	7,292
	2	43,51	7,314
	6	42,08	7,289
	12	40,41	7,212
XI	0	50,08	7,314
	2	41,54	7,244
	6	33,47	7,208
XII	0	45,44	7,327
	2	45,69	7,156
	6	43,31	7,125
	12	40,07	7,076
	24	36,74	7,352
XIII	0	42,14	7,199
	2	38,46	7,097
	6	37,19	7,113
	12	34,25	7,108
	24	28,64	7,272

Tabelle VI

Blutgasanalyse Verbrennung mit Substitution

Hund Nr.	Blutentnahme nach Stunden	AR_S Vol %	pH_S
XVIII	0	46,38	7,328
	6	43,82	7,276
	12	38,72	7,159
XIX	0	53,35	7,335
	6	55,24	7,487
	12	51,67	7,500
	24	43,54	7,29
	36	49,77	7,519
	48	48,59	7,29
	72	43,60	7,373
XX	0	47,88	7,301
	6	47,92	7,413
	12	44,9	7,357
	24	39,63	7,195
	36	45,62	7,347
	72	49,06	7,386
XXI	0	51,56	7,221
	6	47,11	7,373
	12	46,99	7,347
	24	49,96	7,358
	36	42,04	7,307
	48	51,50	7,433
	60	53,66	7,604
	72	46,02	7,381
XXIII	0	55,22	7,422
	6	48,60	7,304
	12	46,58	7,379
	24	42,31	7,355
	36	35,74	7,100
	48	38,46	7,330

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Zusammenfassung der Körperwasserraumbestimmung.

An 15 Hunden wurden in 3 verschiedenen Gruppen die Körperwasserräume GKW und EZR mit den Verteilungssubstanzen Tritiumwasser und S-35 Natriumthiosulfat bestimmt.

In allen 3 Versuchsgruppen ergab sich ein Durchschnitt von 51,5 - 60,3 % für das GKW und von 22,75 - 23,67 % für den EZR.

Ein Vergleich mit anderen Methoden und Werten der Körperwasserbestimmung aus der Literatur ergab, daß unsere Meßwerte der angegebenen Norm entsprechen.

Die Anwendung von Tritiumwasser und S-35 Natriumthiosulfat ist wegen folgender Vorteile der anderer Verteilungssubstanzen überlegen:

I.) Keine Dauerinfusion, dadurch keine Beeinflussung der zu messenden Flüssigkeitsräume. Nur einmalige Injektion einer geringen Dosis der Testsubstanz, enthalten in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung.

II.) Einmalige Blutentnahme für den Leerwert vor Versuchsbeginn, nochmalige Blutentnahme nach maximaler Verteilung der Testsubstanz, bei Tritiumwasser nach 8 Stunden, bei S-35 Natriumthiosulfat nach 20 - 30 Minuten.

III.) Urinkollektion nur bei der Tritiummethode, mittels Dauerkatheter bei Hunden.

IV.) Bestimmung der Körperwasserräume während eines einzigen Versuchsganges in der Reihenfolge GKW - EZR.

5.2 Zusammenfassung der histologischen Untersuchungen.

Es wird über die histologischen Ergebnisse bei 10 % Verbrennung am Hund berichtet.

Wir stell-en fest, daß bereits Verbrennungen II.-III. Grades von so geringem Ausmaße größtenteils reversible aber bereits auch irreversible Schäden besonders an Leber, Niere und Gehirn verursachen können. Um Spätschäden oder eventuellen Komplikationen vorzubeugen, lassen sich aus unserem Tierexperiment folgende, für die Klinik wichtige therapeutische Maßnahmen ableiten.

I.) Sofortige intravenöse Schockbekämpfung, um irreversiblen Nierenschäden vorzubeugen.

II.) Zufuhr von Bicarbonat bereits in den ersten Stunden nach einer Verbrennung, um die metabolische Acidose aufzufangen. Die erforderliche Menge Bicarbonat läßt sich aus den Werten des Standardbicarbonats errechnen.

III.) Möglichst frühzeitige Umstellung von intravenöser auf perorale Flüssigkeitszufuhr, um pulmonalen Komplikationen (Ödem, Pneumonie) und einer Ausdehnung des Hirnödems vorzubeugen.

Literaturverzeichnis

1) ALLGÖWER,M.,SIEGRIST,J.: Verbrennungen
Springerverlag Berlin 1957

2) ALTMANN,H.W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen.
Frankfurt Z.Path. 60 (1949) 376

3) ANGEVINE,D.M. u. J.W.HARMANN: Personal communications.Zit. nach LUCKE
Mil.Surgeon 99 (1946) 371

4) BILLROTH: Wundfieber und Wundkrankheiten.
Arch.klin.Chir. 6 (1865)

5) BLÜTHGEN,H.: Beitrag zur Pathologie der Verbrennungen.
Frankf.Z. Path. 58 (1943) 85

6) BRENNER,F.: Geringgradige Verbrennung als Ursache schwerer Organveränderungen. Zbl.Path. 65 (1936) 97

7) BRUN,C.: Acute anuria.
Ejnar Munkgaard Copenhagen 1954

8) BUTTERFIELD,W.J.H.: The endocrine reponse to burning injury.
Proc.Roy.Soc.Med. 47 (1954) 228

9) BYWATERS, E.G.L. and J.H. DIBLE : The renal lesions in traumatic anuria.
J.of Path. 54 (1942) 111

1o) CARDOZO,R.H. and J.S. EDELMANN : Volume of distribution of sodium thiosulfate as measure of extracellular fluid space.
J.Clin.Invest. 31 (1952) 280

11) CHESLEY, L.C.: Observations on the reabsorption, apparent volume of distribution and excretion of thiourea.
J.Clin.Invest. 23 (1944) 856

12) COPE,O. and F.W. RHINELANDER: The problem of burn shock complicated by pulmonal damage. Symposion on management of Coconut Grove burns at Massachusetts General Hospital.
Ann.Surg. 117 (1943) 915

13) COTLOVE, E.: Mechanism and content of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. Amer.J.Physiol. 176 (1954) 396

14) COWGILL,G.R. and DRABKIN: Determination of a formula for the surface area of the dog together with a consideration of a formula available for other species. Amer.J.Physiol. 81 (1927) 36

15) DANOWSKI,T.S.: Use of thiourea as measure of change in body water. J.Biol.Chem. (Baltimore) 152 (1944) 207

16) ELKINTON,J.R.: The apparent volume of distribution of sulfocyanate and of sulfanilamide in the dog. Amer.J.of Physiology. 138 (1942) 126.

17) FOWLER,R.jr., J.UPFILL: The sodium thiosulfate space as an estimate of extracellular fluid volume on rabbits. Austral.J.Exper.Biol. 33 (1955) 39.

18) FRÄNKEL,E. Über anatomische Befunde bei akuten Todesfällen nach ausgedehnten Verbrennungen. Dtsch.med.Wschr. 15 (1889) 22

19) FUKUDA, Tamotsu: Clinical and pathologic experiences with burns. Research in Burns.Ed.by Curtis P.Artz. F.A. Davis comp., Philadelphia S. 15 o.J

20) GAUDINO: Inuline volume of distribution as a measure of extracellular fluid in dog and men. Proc.Soc.Exp.Biol. & Med. 68 (1948) 507

21) GAUDINO/LEVITT: Influence of adrenal cortex on body-water distribution and renal function. J.of Clin.Invest. 28 (1949) 1487

22) GEREBTZOFF,M.A. and L. CHRISTIPHE: Etude histopathologique des cervaux de brulés. Acta neurol.et psychiatr.belg. 53 (1953) 312

23) GORE, J. and N.H. ISAACSON: The pathology of hyperpyrexis.
Amer.J.Path. 25 (1949) 1029

24) GROLLMANN, A.,A.P. SHAPIRO, G. GAFFORD: The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension.
J.Clin.Inest. 32 (1953) 312

25) GÜNTHER, G.W.: Beitrag zur Pathologie des Verbrennungskollapses.
Arch.Klin.Chir. 194 (1951) 539

26) HACKRADT,A.: Über akute tödliche vasomotorische Nephrosen nach Verschüttung.
Inaug.Diss.München 1917

27) HARTMANN, F.: Versuche über Ausnützung intravenös gegebenen Humanalbumins.
Dtsch.Med.Wschr. 77 (1952) 801

28) HUMMEL, T.E.: Gesamtkörperwasser und Extrazellularraum bei Herzinsuffizienz.
Inaug.Diss. Tübingen 1966

29) JAKOB, H.: Hirnschäden infolge schwerster Köperverbrennungen und Verbrühungen.
In: Handbuch der spez.path. Anatomie und Histologie.Bd.13, T.13, S. 289,Springerverlag Berlin.1955

30) KOWALSKI,H.J.,D.D.RUTSTEIN: The distribution of thiosulfate ion with respect to normal human serum and red blood cells, and its application to "extracellular fluid" determination.
J.Clin.Invest. 31 (1952) 370

31) LANGHAM,W.H., W.J.EVERSOLE, F.N.HAYES,F.H.TRUJILLO: Assay of tritium activity in body fluids, with use of a liquid scintillation system.
J.Lab.and Clin.Med. 47, (1958) 819

32) LAVIETES,P.H., J.BOURDILLON, K.A. KLINGHOFFER: The Volume of the extracellular fluids of the body.
J.Clin.Invest. 15 (1936) 261

33) LAVIETES,P.H., J.BOURDILLON, J.P.PETERS: The volume of the extracellular fluids. J.Clin.Invest. 14 (1935) 705

34)LEIBMANN,J., F.A.GOTCH, I.S.EDELMANN: Tritium assay by liquid scintillation spectrometry. Comparison of tritium and deuterium oxides as tracers for bodywater. Circulation 8 (1960) 907

35) LEVITT,M.F., M.GAUDINO: Measurement of bodywater compartments. Amer.J.Med. 9 (1950) 208

36) LUCKE,B.: Lower nephron nephrosis (renal) lesions of crush syndrome, of burns transfusions and other conditions lower segments of nephrons. Mil. Surgeon 99 (1946) 311

37) MADOW,K., and B.J.ALPERS: Brain changes in patients with extensive body burns. A.M.A.Arch.of Neur. Psychiatr. 72 (1954) 440

38) MALLORY,T.B.: Hemoglobinuria nephrosis in traumatic shock. Amer.J.Clin.Path. 17 (1947) 427

39) MARCHAND,F.: In: L.Krehl u. F. Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd.1. S.Hirzel Leipzig 1908

40) MARKLAY,K. and N.A.KEFALIDES: Further Studies in the Evaluation of Saline Solutions in the Treatment of Burn Shock. In :Research in Burns. Ed.by C.P.Artz. F.A.Davis Comp., Philadelphia S. 81

41) MARSHALL,E.K., K.EMERSON, W.C.CUTTING: The distribution of sulfanilamide in the organism. J.Pharmocol.Exper.Therap. (Baltimore) 61 (1937) 196

42) MERTZ,D.P.: Die extrazelluläre Flüssigkeit. G.Thieme Verlag Stuttgart 1962

43) MINAMI,S.: Über Nierenveränderungen nach Verschüttung. Virchows Arch. 245 (1923) 247

44) MOON,V.H.: Origin and pathology of common terminal pneumonia. Arch.ofPathol. 26 (1938) 132

45) ders. Shock its dynamics, occurence and management. Philadelphia: Lea and Febiger 1942

46) ders. The pathology of secondary shock. Amer.J.Path. 24 (1948) 235

47) MORITZ,A.R. and R.McLEAN: The effects of inhalated heat on the air passages and lungs. Amer.J.Path. 21 (1945) 317

48) MURPHY,R.J.F.: The effect of "rice diet" on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects. J.Clin.Invest. 29 (1950) 912

49) NAKATA : Das Verhalten der Nebenniere und Milz bei Verbrennungen. Beitr. path.Anat. 73 (1925)

50) NICHOLS,G.jr., N.NICHOLS, W.B.WELL, W.M.WALLACE: The direct measurement of the extracellular phase of tissues. J.Clin.Invest. 32 (1953) 1299

51) PAINTER,E.E.: Total water in the dog. J.Amer.Physiol. 129 (1940) 749

52) PRENTICE,F.C., W.SIRI, N.J.BERLIN, G.M.HYDE, R.J.PARSON, J.H.LAWRENCE: Studies of total body water with tritium. J.Clin.Invest. 31 (1952) 412

53) RIEHL,G.jr.: Experimentelle Untersuchungen über den Verbrennungstod. Arch.exper.Path. u. Pharmakol. 135 (1928) 369

54) SCHLOERB,P.R., B.J.FRIIS-HANSEN, I.S.EDELMANN, A.K.SOLOMON, F.D.MOON: The measurement of total body water in the human subject by deuterium oxide dilution. J.Clin.Invest. 29 (1950) 1296

55) SCHWARTZ,I.L., D.SCHACHTER, N.FRÄNKEL: The measurement of extracellular fluid in man by means of a constant infusion technique. J.Clin.Invest. 28 (1949) 1117

56) SNYDER,H.E., J.W.CULBERTON: Zit. nach Zollinger 1952 Arch.Surg. 56 (1948) 651

57) SPIELMEYER,W.: Histopathologie des Nervensystems. Springer-Verlag Berlin 1922

58) SWAN,R.C., H.MADISSO, R.F.PITTS: Measurement of extracellular fluid volume in nephrectomized dogs. J.Clin.Invest. 33 (1954) 1447

59) ULLRICH, H.J.: 3-H und 35-S zum Studium des Gesamtkörperwassers und extracellulären Raumes von Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedener Genese. Diss.Marburg 1963.

60) VETTER,H., N.VEAL: (übersetzt von R. Wittenzeller:) Radioisotopen-Technik in der klinischen Forschung und Diagnostik. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960

61) VOGT,W.: Über histologische Befunde beim Verbrennungstod. Virchows Archiv 273 (1929) 140

62) WALKER,J.jr., H.SHENKIN: Studies on toxemia syndrome after burns, central nervous system changes as cause of death. Ann Surg. 121 (1945) 301

63) WALSER,M., D.W.SELDIN, A.GROLLMANN: An evaluation of radiosulfate for the determination of the volume of extracellular fluid in man and dogs. J.Clin.Invest. 32 (1953) 299

64) WILLIAMS,R.H., G.A.KAY: Absorption, distribution and excretion of thiourea. Amer.J.Physiol. 143 (1945) 715

65) WIL MS,M.: Studien zur Pathologie der Verbrennungen. Die Ursache des Todes nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Mitt.Grenzgeb.Med. u. Chir. 8 (1901)

66) WILSON,W.C., A.R. McGREGOR, C.P.SEWARD: The clinical course and pathology of burns and scalds under modern methods of treatment. Brt.J.Surg. 25 (1937/38) 826

67) ZINCK, K.H.: Pathologische Anatomie der Verbrennungen, zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutgewebsschranke und zur Morphologie der Eiweißzerfallsvergiftungen. Veröff.Konstit. u. Wehrpath. 1940, H.6

68) ZOLLINGER,H.U.: Pathogenese und funktionelle Folgen der intrarenalen Drucksteigerung. Schweiz.Med.Wschr. 86 (1956) 382

Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger und Herrn Prof. Dr.Dr. E.H. Graul danke ich für die freizügige Arbeitsmöglichkeit an der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg sowie am Institut für Strahlenbiologie und Medizinische Isotopenanwendung Marburg,

Herrn Priv.Doz.Dr. I. Staib für die Überlassung des Themas sowie für seine Beratung bei der Planung und Ausarbeitung.

Herrn Priv.Doz.Dr. K. Hupe für die Hilfe bei der Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate,

den Damen des Lungenfunktionslabores der Chirurgischen Univ.-Klinik Marburg/L für die Bestimmung der Blutgase.

Lebenslauf

Als Sohn des Emil Regenfuß und dessen Ehefrau Luise geb. Schreiner wurde ich, Peter Ludwig Regenfuß, am 5. August 1937 in Nürnberg geboren.

Nach vier Jahren Volksschule besuchte ich das neusprachliche Gymnasium Hermannsburg/Celle, wo ich am 4. März 1957 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1957 nahm ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg auf und bestand hier nach dem Sommersemester 1959 die ärztliche Vorprüfung. Nach zwei klinischen Semestern in Innsbruck kehrte ich nach Marburg zurück und schloß im Wintersemester 1962/63 mein Studium mit dem Staatsexamen ab (16. Januar 1963).

Die Medizinalassistenten-Ausbildung habe ich an der Universitäts-Kinder; HNO- und Frauenklinik Marburg, sowie auf der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Diakoniekrankenhauses Wehrda erhalten. Im Mai 1965 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt. Bis zu meiner Einberufung als wehrpflichtiger Stabsarzt Ende Februar 1966 arbeitete ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Diakoniekrankenhauses Wehrda.

Seit dem 1. April 1967 bin ich nach Beendigung meiner Wehrpflicht als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren

In Marburg:

die Herren Professoren
Pirson, Dimroth, Seidel, Petry, Niessing, Walcher, Vogt, Siess, Boch, Linneweh, Schwaiger, Streicher, Huber, Müller, Würterle, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Beckmann, Siegert, Mayer, Schmidt, Jacob, Berendes, Exner, Horning, Hamm, Heuser, Hildebrandt, Hartmann, Lang, Braun-Falco, Förster, v. Manger-König, Gedigk.

In Innsbruch:

die Herren Professoren
Weithaler, Wense, Lang, Asperger, Tapfer, Huber, Hittmair, Halhuber, Niederwieser, Holzer, Gabl.